

THESE

451

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

P A R

DAVID, ALAIN

Ancien Interne des Hôpitaux Psychiatriques de la Seine

Né le 12 Novembre 1929 au HAVRE (Seine Maritime)

Présentée et soutenue publiquement le

ESSAI CLINIQUE
D'UN MEDICAMENT
ANTIDEPRESSEUR RECENT
LE NIAMIDE

PRESIDENT : MONSIEUR LE PROFESSEUR L. MICHAUX

THE

AMERICAN

(Continued)

THE

THE

THE

THE

THE

THE

THE

THE

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

DAVID, ALAIN

Ancien Interne des Hôpitaux Psychiatriques de la Seine

Né le 12 Novembre 1929 au HAVRE (Seine Maritime)

Présentée et soutenue publiquement le

ESSAI CLINIQUE
D'UN MEDICAMENT
ANTIDEPRESSEUR RECENT
LE NIAMIDE

PRESIDENT : MONSIEUR LE PROFESSEUR L. MICHAUX



PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. AUBIN (A.), BENARD (H.), BROCC (P.), BULLIARD (H.),
 CADENAT (F.), CHABROL (E.), CHAMPY (C.), CHEVALLIER (P.), DEBRE (R.),
 DONZELOT (E.), GASTINEL (P.), GUILLAIN (G.), HALPHEN (E.), HARVIER (P.),
 HAZARD (R.), HEUYER (G.), LANTUEJOL (P.), LAROCHE (G.), LAUBRY (C.),
 LEVY SOLAL (E.), LIAN (C.), LOEPER (M.), MARION (G.), MATHIEU (P.),
 MOCQUOT (P.), MONDOR (H.), MONOD (R.), MOREAU (R.), OLIVIER (E.), PAS-
 TEUR VALLERY RADOT, PETIT-DUTAILLIS, RICHET (C.), STROHL (A.), TANON (L.).

DOYEN

L. BINET

Membre de l'Institut

ASSESEUR

Jean VERNE

I.- PROFESSEURS

MM.

Anatomie

" (Prof. à titre personnel)

Anatomie Pathologique

Anesthésiologie

Bactériologie

Biochimie médicale

" " (Prof. à titre personnel)

Biologie appliquée à l'Ed. Physique et aux Sports

Biologie médicale

" " (Prof. à titre personnel)

Cancérologie médicale et sociale

Clinique carcinologique chirurgicale

(Institut G. ROUSSY)

Clinique cardiologique (Broussais)

(Beaujon)

(Cochin)

Cliniques chirurgicales (Hôtel-Dieu)

(Saint-Antoine)

(Salpêtrière)

Clinique de chirurgie infantile et orthopédique

(Enfants Malades)

Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice

(Cochin)

CORDIER G.

DELMAS (A.)

DELARUE (J.)

BAUMANN (J.)

FASQUELLE (R.)

JAYLE (M.P.)

SCHAPIRA (G.)

CHAILLEY-BERT (P.)

FAUVERT (R.)

BOURLIERE (F.)

BERNARD (J.)

REDON (H.)

MOUQUIN (M.)

SICARD (A.)

QUENU (J.)

PATEL (J.)

GOSSET (J.)

MOULONGUET (P.)

FEVRE (M.)

MERLE d'AUBIGNE

Clinique de Chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	MM. GAUDART d'ALLAINES
Clinique de Chirurgie pleuro-pulmonaire (Lœnnec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de génétique médicale (Enf. Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	FUNCK BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Cl. Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	ALAJOUANINE (T.)
(Boucicaut	LENEGRE (J.)
(Broussais	SOULIE (P.)
Cliniques médicales (Cochin	JUSTIN BESANCON
(Hôtel-Dieu	BARIETY (M.)
(Pitié	DREYFUS (G.)
(Saint Antoine	KOURILSKY (R.)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Richet)	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	de GENNES (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
(Baudeloque)	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales (Foch (Suresnes)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enf. Malades)	MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Lœnnec)	BERNARD (E.)
Clinique psychiatrique infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (St-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique urologique (Cochin)	FEY (B.)
Embryologie	GIROUD (A.)

Histoire de la Médecine et de la Chirurgie (Lariboisière)	MM. SEZE (S. de)
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène et Clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R.)
Hygiène et Médecine préventive	JOANNON (P.)
Hygiène et Médecine préventive (Prof. à titre pers.)	DEPARIS (M.)
Médecine du travail	DESOILLE (M.)
Médecine légale	PIEDELIEVRE (R.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	COUVELAIRE (R.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.P.)
Pathologie médicale	MILLIEZ (P.)
Pathologie et thérapeutique générales	GARCIN (R.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
" (Prof. à titre personnel)	LEVY (Melle J.)
Physiologie	BINET (L.)
" (Prof. à titre personnel)	BARGETON (D.)
Physique médicale	DOGNON (A.)
" " (Prof. à titre personnel)	DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (M.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	LEGER (L.)
Thérapeutique	BROUET (G.)

II.- PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES

Anatomie	DABROL (C.)
	COUINAUD (C.)
	OLIVIER (G.)
Anatomie Pathologique	Melle GAUTHIER-VILLARD (P.)
	Pr. s. ch.
	MM. BUSSER
	GOUYGOU (Ch.)
	ORCEL (L.)
	PAILLAS (J.)
Anesthésiologie	VOURC'H
Bactériologie	NEVOT (A.) Pr. s. ch.
	BARBIER (P.)
	CHRISTOL (D.)
Biochimie médicale	DI REZ (P.)
	(Pr. s. ch.)
	POLONOVSKI (J.)
	M. conf.

MM.

Biologie appliquée à l'Ed. Physique et aux Sports
Carcinologie

Dermato-Syphiligraphie
Electro-Radiologie
Embryologie

Hématologie

Histologie

Hydrologie
Hygiène

Maladies infectieuses

Médecine Légale

Médecine du Travail
Neurologie
Obstétrique

Ophtalmologie

Orthopédie

Oto-rhino-laryngologie
Parasitologie

Pathologie Chirurgicale

PLAS (F.)
DENOIX (P.)
MATHE (G.)
DUPERRAT (B.)
LEDOUX-LEBARD

TUCHMANN-DUPLESSIS (H)

Pr. s. ch.
BILSKI-PASQUIER
DAUSSET (J.)
COUJARD (R.)

Pr. s. ch.
MARGIS (M.)
RACADOT (J.)
CORNET (A.)
BOYER (J.)

Pr. s. ch.

Mme CORRE-HURST (L.)

MM. BASTIN (R.)

DUPONT (V.)

DEROBERT (L.)

Pr. s. ch.

HADENGUE (A.)

FOURNIER (E.)

GUENIOT (M.)

ALBAHARY (C.)

LHERMITTE (F.)

GRANJON (A.)

HERVET (E.)

LE LORIER (G.)

MORIN (P.)

MUSSET (R.)

ROBEY (M.)

TROYER-ROZAT (J.)

BREGEAT (P.)

SARAUX (H.)

JUDET (R.)

RAMADIER (J.)

DEBAIN (J.)

BRUMPT (L.C.)

Pr. s. ch.

CHABAUD (A.)

BARCAT (J.)

BINET (J.P.)

CAUCHOIX (J.)

CHATELIN (C.L.)

Pathologie Chirurgicale

MM. DUBOST (Ch.)

DUBOST (Cl.)

FAUREL (J.)

FLABEAU (F.)

GERMAIN (A.)

LAURENCE (G.)

agr. per.

LORTAT-JACOB (J.L.)

LOYGUE (J.)

MERCADIER

PERROTIN (J.)

ROBERT (H.)

THOMERET (G.)

SCHNEIDER (J.)

CROSNIER (J.)

HARTMANN (L.)

LOEPER (J.)

MAURICE (J.)

RICHET (G.)

Pathologie exotique

Pathologie expérimentale

AUSSANNAIRE (M.)

BOUR (H.)

BOUVIER (J.)

BRICAIRE (H.)

BRISAUD (H.)

BROCARD (H.)

BUGE (A.)

CASTAIGNE (P.) M. Conf.

CATINAT (J.)

CONTAMIN (F.)

COURY (C.)

FREZAL (J.)

HOUSSET (E.)

LAROCHE (R.)

LESOBRE (R.)

MACREZ (C.)

NICK (J.)

PEQUIGNOT (H.) M. Conf.

ROYER (P.)

WOLFROMM (R.)

JOSEPH (R.)

MANDE (R.)

MOZZICONACCI (C.)

ROSSIER (A.)

BOISSIER (J.)

LECHAT (P.)

Pédiatrie - Puériculture

Pharmacologie

Physiologie

Physique médicale

Pneumo-Phtisiologie

Psychiatrie

Psychiatrie infantile

Rhumatologie

Stomatologie

Thérapeutique

Urologie

MM. PARROT (J.) Pr. s.

DEJOURS (P.)

GOUJEROT (L.) M. Co

Pr. s. ch.

KELLERSHOHN

KREIS (S.)

PICHOT (P.)

DUCHÉ (D.)

DELBARRE (F.)

CERNEA (P.)

Mme A. CHAPUT, M. Conf. Agr.

GRELIET (M.)

MM. CHASSAGNE (P.)

LAMOTTE (M.)

QUENU (L.)

III.- PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE

CLINIQUE ANNEXE (à titre permanent)

Anatomie

Clinique Chirurgicale

MM. DEBEYRE

ABOULKER (P.)

MMELINE (A.)

(Pr. s. ch.)

HUGUIER (J.)

OLIVIER (C.)

PADOVANI (P.)

POILLEUX (F.)

ROUX (M.)

VERNE (J.M.)

BOUDIN (G.)

CONTE (M.)

DOMART (A.)

PERRAULT (M.)

RAMBERT (P.)

THIEFFRY (S.)

TURIAF (J.)

GRASSET (J.)

LEPAGE (F.)

MAYER (M.)

RAVINA (J.)

DESVIGNES (P.)

Clinique médicale

Clinique obstétricale

Clinique ophtalmologique

Clinique ophtalmologique	MM. OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	MADURO (R.)
Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique urologique	KUSS (R.)
Médecine légale	GAULTIER

IV.- PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES

ETRANGERES

Bactériologie	MM. HAUDUROY (P.)
	Pr. s. ch.
Biochimie médicale	ETTORI (J.)
	Pr. à t. pers.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.)
	Pr. s. ch.
Secrétaire Général de la Faculté	M. LENA (J.)
Secrétaires : Mme BEURLAND (H.), Melle CHAINTREUIL (G.)Melle HURE(A.)	
Conservateur en Chef	Monsieur le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Melles DUMAITRE (P.), GOICHON (A.M.)
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.)
	Melles LAURENT (H.), LE NOIR (G.),QUIEVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 Décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA MERE

A MON PERE

A MA FEMME

A TOUTE MA FAMILLE

A notre Président de Thèse

Monsieur le Professeur MICHAUX

Professeur à la Chaire de Psychiatrie Infantile
de la Faculté de Médecine de Paris

Médecin des Hôpitaux

Nous le remercions du grand honneur
qu'il nous a fait en acceptant de présider
cette thèse ;

qu'il trouve ici l'expression de
notre respectueuse reconnaissance.

A Monsieur le Docteur BERTRAND

Médecin des Hôpitaux Psychiatriques de la Seine

Sans qui ce travail n'eussait pas
pu être mené à bien ;

Qu'il veuille bien trouver ici
l'expression de ma gratitude pour les
connaissances dont je lui suis redevable.

A Messieurs les Docteurs BENOIT et EURIEULT

Médecins-Assistants des Hôpitaux Psychiatriques de la Seine

Pour l'aide précieuse qu'ils m'ont
apportée ;

En témoignage d'émicelle reconnaissance

A mes Maîtres dans les Hôpitaux de Paris

Monsieur le Professeur MONDOR

Monsieur le Docteur BOURGEOIS

Monsieur le Docteur ALBEAUX-FERNET

Monsieur le Professeur DEPARIS

Monsieur le Professeur Jean BERNARD

Monsieur le Professeur SOULIE

Mademo le Docteur AUBRY

INTRODUCTION

L'introduction des neuroleptiques dans l'arsenal thérapeutique psychiatrique a profondément modifié le pronostic de nombreuses affections mentales. Le premier pas, réalisé grâce à la Chlorpromazine en 1952, a été suivi d'un mouvement de recherche dont l'intérêt majeur mérite d'être souligné une fois encore et dont l'éventail d'application s'élargit constamment.

L'efficacité sédatrice et psycholéptique de ces chimiothérapies a tout d'abord retenu l'attention. L'action "anti-psychotique" s'exerce avec évidence sur les structures psychopathologiques qui sont à la base des états délirants, mais également sur le trouble de l'humeur qui, bien souvent, conditionne ces altérations psychiques. Cette action sédatrice exercée sur le trouble de l'humeur apparaît, dès les premiers travaux, comme une intervention capitale des neuroleptiques.

Cependant, l'hyperthymie maniaque a toujours semblé plus accessible à cette action sédatrice que l'hyperthymie douloureuse, au point d'être considéré, par certains auteurs, comme un critère d'efficacité pour les neuroleptiques. Leur activité symptomatique se révèle, en effet, moins constante lorsque le trouble de l'humeur correspondait à une structure dépressive, qu'il s'agisse de l'hyperthymie douloureuse des états mélancoliques de la psychose manico-dépressive, ou de l'hyperthymie des états schizophréniques. Dans l'un et l'autre de ces cas, les médicaments neuroleptiques possèdent, semble-t-il, une action incomplète. Certains d'entre eux, telle la Lévomépromazine, obtiennent des succès incontestables dans un certain nombre d'états dépressifs mélancoliques, mais leur action demeure dans l'ensemble incertaine.

De même si la réduction des phénomènes délirants et de l'évolutivité du processus schizophrénique sont manifestes à la suite des cures neuroleptiques, on a pu déclarer que cette action favorable avait bien souvent pour contrepartie le maintien du déficit dynamique de la personnalité et on a pu décrire le "syndrome de passivité des neuroleptiques".

Ces faits justifient l'extrême intérêt porté à un autre groupe médicamenteux qui vient considérablement enrichir les possibilités de la chimiothérapie, celui des médicaments psychoanaleptiques.

Déjà les amines sympathomimétiques, puis le Dimétrile succinique, en 1941, se révélaient posséder une action antidépressive élective. Peu à peu, leur emploi devint accoutumé, d'abord isolé, puis en association avec les neuroleptiques. Le vide que laissait l'action sédatrice prévalente de ces derniers n'était cependant qu'imparfaitement comblé.

Mais, progressivement, l'apparition de nouveaux produits d'une efficacité pouvant permettre même la comparaison avec celle de la chimiothérapie, venaient diversifier et considérablement renforcer nos possibilités en ce domaine.

C'est dès 1952 que s'ouvrirent les nouvelles perspectives thérapeutiques, avec la constatation des effets psychiques de l'Isoniazide ou Hydrazide de l'acide isonicotinique. Les recherches pharmacologiques s'orientèrent alors entre autres vers ce groupe des Hydrazides qui paraissait doué de propriétés intéressantes et capable, éventuellement, de fournir un antidépresseur comparable à ce que représente la Chlorpromazine dans la lignée des neuroleptiques. Les recherches aboutirent à l'essai de l'Iproniazide tout d'abord, puis du Nialamide (ou Niamide) (1) qui fait l'objet de cette étude.

Il est évident qu'en regard de la chimiothérapie, efficace, mais non dépourvue d'inconvénients, tout l'intérêt de ces nouveaux produits repose sur leur maniabilité et leur tolérance clinique.

Or, il semble que le Nialamide, cliniquement voisin de l'Iproniazide, s'en distingue par une tolérance très supérieure, tant expérimentale que clinique, pour une activité au moins égale.

(1) - Nous remercions les Laboratoires Pfizer-Clin qui nous ont fourni toute la documentation et le médicament nécessaires à notre expérimentation.

Partageant, en effet, les propriétés antidépressives de l'iproniazide et aussi son action vasculaire bénéfique dans les coronarites, le Niemide, déjà largement expérimenté, n'a amené aucun des accidents hépatiques ou tensionnels observés avec ce médicament.

Tous les auteurs ayant soumis le Niemido à l'expérimentation clinique s'accordent pour souligner, outre son efficacité antidépressive, sa remarquable absence de toxicité, la rareté des inconvénients secondaires et, d'une manière générale, l'excellente tolérance clinique, malgré des posologies très variées.

Cependant les opinions sont assez divergentes, comme nous le verrons, tant en ce qui concerne la spécificité thérapeutique du produit, dans le cadre assez peu précis des dépressions, que sur son mode d'action. D'autre part, la multiplicité des expérimentateurs et la relative diversité des terminologies employées n'est pas sans créer quelques difficultés dans l'attribution au Niemide de ses indications électives.

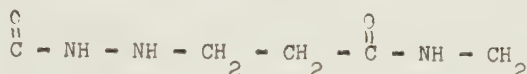
Aussi, nous sommes-nous proposés d'étudier les effets du Niemide chez des malades hospitalisés, présentant, à des degrés divers, un état dépressif dans son sens le plus général, une baisse de l'élan vital, quelle qu'en soit la cause, sans nous restreindre à un cadre nosologique précis.

ETUDE PHARMACOLOGIQUE ET BIOLOGIQUE

A.- FORMULE CHIMIQUE

Le Niomide ou P 1133 est le :

1 - (2- (benzylcarbonyl) ethyl - 2 - isonicotinyl-hydrazone



sa formule brute est C₁₆ H₁₈ O₂ N₄ avec un poids moléculaire de 298,3.

B.- PROPRIÉTÉS PHYSIQUES

C'est une poudre blanche microcristalline, légèrement amère, dont le point de fusion se situe aux alentours de 151° C. Très peu soluble dans l'eau, mais soluble dans une solution normale d'acide chlorhydrique.

C.- ETUDE EXPÉRIMENTALE ET PHARMACOLOGIQUE

Le Niomide appartient comme l'iso et l'iproniazide au groupe des hydrazides. C'est un inhibiteur des mono-amine-oxydases qui jouent un rôle important dans le métabolisme neurohumoral en convertissant, dans le cerveau, la sérotonine en acide 5 hydroxyindole-acétique qui est excrété ; elles détruisent également les catécholamines : adrénaline et noradrénaline.

In vitro, cette activité inhibitrice des mono-amine-oxydases est 6 fois supérieure pour le Niomide que pour l'Iproniazide.

In vivo, la dose létale 50 est de 1000 mg./kg. (per os) chez le souris,
de 500 mg./kg. environ chez le chien.

L'administration prolongée (plusieurs mois) à l'animal de doses sublétales n'entraîne pas de modifications macroscopiques ou histologiques du foie malgré la complète inhibition des mono-aminooxydases hépatiques.

L'élimination du Niemide est très rapide : en 8 h. il disparaît presque totalement du plasma. Cependant, ses effets pharmacologiques se prolongent sur plusieurs jours, ce qui suggère une fixation du produit dans des territoires électifs.

Chez l'animal, l'inhibition des mono-amine-oxydases du cerveau est 2 fois plus élevée avec le Niemide qu'avec l'Iproniazide.

Action anticonvulsivante :

Le Niemide a une action protectrice contre les convulsions déclenchées par électrochocs ou Cardiazol chez l'animal. De même, il possède une action antagoniste du pouvoir favorisant de la Résérpine sur les convulsions.

Cette action anticonvulsivante est observée également chez le rat par PISANTY et PINEYRO (33) qui constatent, par ailleurs, une meilleure résistance des muscles striés à l'ischémie.

LES RESULTATS CLINIQUES ETUDIÉS DANS LA LITTERATURE

Le Nisemide a été l'objet de plusieurs rapports au Congrès de l'Association pour la Recherche Psychiatrique, à New-York, le 6 juin 1959.

C'est ainsi que :

- VAISBERG (42) obtient une amélioration ou une guérison chez 42 malades dépressifs sur cinquante, avec un temps de latence moyen de trois semaines.
- FELDMANN (15) traite 50 schizophrènes anciens, ayant déjà résisté à diverses thérapeutiques antérieures. Il obtient 25 améliorations sensibles et qualifie d'impressionnante la presque complète absence de toxicité et d'effets secondaires, avec une posologie variant entre 60 mg. et 450 mg. par jour.
- AYD (3) signale environ 50 % d'améliorations chez 100 malades ambulatoires (32 dépressions du type maniaque dépressif, 17 dépressions d'involution, 15 schizophrènes et 36 dépressions névrotiques) ; résultats obtenus après deux semaines environ, quelquefois 3 ou 4, avec des doses croissant progressivement, de 75 mg. à 200 mg. par jour. Les effets secondaires lui paraissent légers et réversibles par réduction des doses.
- PROCTOR (36), obtenant 29 améliorations sur 50 malades traités pour des états dépressifs variés, note que le Nisemide est plus efficace chez les malades ayant moins de 50 ans. Il souligne l'absence de toxicité et le rareté des effets secondaires.
- JACKSON , traitent 26 schizophrènes (15 hommes et 11 femmes) anciens, réfractaires à toutes les thérapeutiques essayées antérieurement, obtient 3 améliorations nettes, une amélioration transitoire, avec des doses croissantes pendant 6 semaines, de 30 à 200 mg. par jour.
- COIRAULT (11) aux Journées franco-anglaises de psychiatrie à Lyon, le 19 Novembre 1959, rapporta 30 cas de dépressions sévères, dont 4 mélancolies graves.
 - . dans 18 cas, une amélioration satisfaisante a été obtenue ;
 - . pour 6 malades, le résultat, nettement insuffisant, a dû être complété par électrothérapie.

Dans l'ensemble, les résultats cliniques lui paraissent beaucoup plus intéressants dans les états dépressifs endogènes que dans les états dépressifs situationnels. Le dose optimale est de 150 mg. par jour selon une posologie croissante à partir de 25 mg.

Le temps de latence est d'environ 12 jours, sans aggravation de la tension anxieuse. COIRAULT signale enfin l'absence d'incidents hépatiques, rénaux ou cardiovasculaires.

Le plupart des auteurs qui participèrent au Symposium de Lisbonne sur le Nialamide s'accordent également à reconnaître cette innocuité.

- NISTRI et SCAMBATI (31) ; chez 86 malades atteints de dépressions diverses (mélancoliques, névrotiques, involutives ou schizophréniques) obtiennent une rémission complète dans 33 cas, une amélioration marquée de l'état dépressif, sans modification de l'état psychiatrique sous-jacent, dans 35 cas.

Les auteurs concluent à la bonne tolérance clinique du produit et à son effet "calmant", notamment dans les dépressions affectives.

- BERSFORD DAVIES (5) ; dans un groupe de 30 schizophrènes et 67 cas de dépressions diverses, ayant reçu entre 100 et 200 mg. par jour, il obtient 23 % de résultats favorables dans les schizophrénies, 56 % dans les dépressions, "pourcentage plus grand qu'il n'était escompté".

L'auteur souligne que la plus forte proportion de bons résultats se situe dans les cas chroniques et ayant résisté à d'autres thérapeutiques, aussi bien chez les schizophrènes que chez les dépressifs.

Il n'observe pas de signes d'intoxication hépatique ou sanguine. Les rares troubles secondaires disparaissent avec une réduction du traitement.

- FRAGOSO MENDES et LOPES do ROSARIO(17), après étude du Nialamide sur 75 cas de dépressions de différents types, concluent que les meilleurs résultats sont obtenus dans les dépressions endogènes du type mélancolie (simple ou périodique).

Son efficacité serait moindre dans les dépressions d'involution, les dépressions hypocondriaques et les dépressions névrotiques.

Les auteurs estiment que le Niamide est contre-indiqué dans les schizophrénies.

-SALERA fait état de 80 % de bons résultats dans les états dépressifs. Il n'observe aucun phénomène toxique malgré les hautes doses employées (200 mg. par jour pendant 2 semaines). L'amélioration apparaît entre le 3ème et le 10ème jour.

Les résultats sont équivalents pour les dépressions endogènes et les dépressions réactionnelles.

- VAN MERCK (43) obtient 4 guérisons et 15 améliorations dans 21 cas de mélancolie endogène mais aucun succès en traitant les schizophrènes.
- VAN REETH (44), sur 30 cas de mélancolie endogène, mélancolie d'involution et psychoses dépressives, signale 23 améliorations, surtout dans les dépressions d'involution.
- JUS (26) rapportent 33 cas de dépressions diverses traitées par 100 à 120 mg. par jour, conclut à de très bons résultats dans les dépressions névrotiques et les états dépressifs des schizophrènes, de bons résultats dans les dépressions d'involution ; par contre, peu d'effet dans les phases dépressives de la psychose manieque-dépressive.
- ANDERSON (2), sur 60 cas traités à des doses de 125 mg. par jour, ramenées de semaine en semaine à 75mg. environ, estime que les meilleurs résultats sont obtenus dans les dépressions réactionnelles et les états dépressifs des psychopathes ; les moins favorables dans les dépressions endogènes du type mélancolique.

Il existe une relation inversement proportionnelle entre l'âge, l'ancienneté de la maladie et les résultats positifs de la thérapeutique.

L'auteur remarque, une fois de plus, l'absence de toxicité et d'inconvénient secondaire du médicament, et que sa posologie précise reste à déterminer définitivement.

- VIDAL G., VIDAL B. et REBEILLARD (45) ont expérimenté le Niemide chez 40 malades en distinguant les états dépressifs psychotiques et les états dépressifs non psychotiques.

Ils obtiennent leurs meilleurs résultats dans les états mélancoliques et les états dépressifs simples, aucun succès dans 17 cas de schizophrénie ancienne.

Leur conclusion caractérise le Niemide comme un psychotonique non excitant, légèrement euphorisant, ayant une action bénéfique et régulatrice sur les perturbations de la cenesthésie. Enfin, sa remarquable maniabilité leur permet d'en faire un médicament de choix dans les traitements ambulatoires des états dépressifs.

- GUILLERM, DAVOST, GRANDMONTAGNE et PRUD'HOMME (23), chez 23 malades dépressifs obtiennent 18 résultats favorables dont 15 guérisons ; les meilleurs dans les mélancolies périodiques et les mélancolies d'involution.

- HACQUARD et BALLAND (24) rapportent 80 cas :

- 20 schizophrénies avec 12 améliorations plus ou moins nettes et stables, portant sur l'activité, l'adaptabilité à l'environnement ;
- 27 dépressions névrotiques avec 16 améliorations stables et 11 améliorations fluctuantes ;
- 5 états démentiels séniles ou préséniles où ils obtiennent une disparition du gâtisme, une augmentation de la vigilance et de l'activité adaptée ;
- 3 cas de névrose obsessionnelle, 3 échecs.

Ces auteurs concluent : "le P 1133 nous apparaît avant tout comme une médication admirablement supportée par les "malades".

Il favorise le retour à la spontanéité, à l'initiative, à l'insertion pragmatique ; il active la reprise des relations interhumaines et de la participation sociale.

Cette revue bibliographique permet de souligner la complexité sémiologique et structurale des états psychopathologiques que recouvre le terme de dépression .

Le fait n'est pas particulier au Niémide ; l'usage des autres médications antidépressives l'a déjà mis en évidence (GINESTET 21). L'analyse de la symptomatologie clinique paraît bénéficier, une fois de plus, de l'application des médicaments psychotropes ; et l'on peut comparer le rôle véritablement "analyseur" de tels médicaments face aux syndromes dépressifs à l'action multiple et diversifiée que les psycholéptiques possèdent vis-à-vis des états d'excitation psychique.

ETUDE CLINIQUE

Nous avons administré le Niamide à 43 malades dépressives, la dépression étant prise ici dans son sens le plus large, c'est-à-dire que les malades ont été choisies en raison du tarissement plus ou moins profond des sources de leur élan psychomoteur, que ce soit sur le seul plan du comportement ou qu'il s'y adjoigne en outre un trouble dysphorique de l'humeur ; nous ne nous sommes pas limités, par conséquent, à un critère psychopathologique précis.

L'expérimentation du médicament a été soumise à un triple contrôle :

- clinique tout d'abord, les résultats étant appréciés en fonction de critères inspirés des échelles d'évaluation psychiatrique de Richard WITTENBORN. Les malades, uniquement des femmes hospitalisées, étaient l'objet d'une surveillance bi-quotidienne du pouls, de la température et de la tension artérielle, debout et couchée.
- la tolérance biologique a été systématiquement étudiée pour 15 d'entre elles, par des dosages de l'urée sanguine, de la glycémie, des protides, joints aux tests fonctionnels hépatiques, aux hémogrammes et à la recherche d'albumine dans les urines.

Le retentissement du Niamide sur l'électrogénèse cérébrale a été contrôlé par la prise d'électro-encéphalogrammes, avant, au début et à la fin du traitement.

- quant à la posologie, nous fondant sur la dose moyenne utilisée par la plupart des auteurs, nous avons donné au départ une dose uniforme de 150 mg. par jour. La durée du traitement et de l'observation a été de 3 mois en moyenne.

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

11

12

13

14

15

16

17

18

19

20

Nous donnerons, tout d'abord, les résultats globaux pour envisager ensuite leur répartition suivant les groupements étiologiques :

<u>RESULTATS GLOBAUX</u>	
<u>Résultats</u>	<u>Nombre de ces</u>
Rémissions complètes (+++)	6
Bonnes améliorations (++)	8
Améliorations symptomatiques ou transitaires(+)	12
Effet nul ou douteux (0)	14
Aggravations (-)	3
TOTAL	43

Ces résultats d'ensemble doivent être considérés en tenant le plus grand compte du degré éventuel de détérioration mentale que celle-ci soit due à l'âge, ou à l'ancienneté d'un processus psychotique.

En effet, les meilleurs succès ont été obtenus chez les malades les plus jeunes, ou chez qui le caractère récent des troubles n'avait pas entraîné de destruction psychiques profondes.

Ces deux notions apparaîtront mieux après répartition des résultats suivant l'étiologie :

<u>Etiologie</u>	<u>Nbre de cas</u>	<u>+++</u>	<u>++</u>	<u>+</u>	<u>0</u>	<u>-</u>
Mélancolie (psychose maniaque dépressive)	5	2	1	2		
Dépression d'involution	7	2	3	1	1	
Dépression névrotique	2	1			1	
Schizophrénie	13	1	3	5	3	1
Dépression au cours d'une autre psychose	4		1		1	2
Démence sénile	7			2	5	
Débilité avec comitialité	5			2	3	
TOTAL	43	6	8	12	14	3

On peut remarquer, en effet, que les cas où le Niemido a paru n'avoir aucun effet se situent surtout dans le groupe des démences séniles, à propos de malades que nous reverrons plus loin.

De même, dans le groupe des schizophrénies, l'ancienneté de la maladie était supérieure à vingt ans dans les cas où les résultats ont été nuls ou médiocres.

Malgré le nombre réduit d'observations dans chaque rubrique étiologique, le tableau précédent suggère une nette prédominance des résultats favorables dans les mélancolies périodiques et les dépressions d'involution, ce qui corrobore l'opinion de plusieurs auteurs (FRAGOSO MENDES (17), GUILLERM et DAVOST (23)).

NIAMIDE ET MÉLANCOLIES PÉRIODIQUES

Chez cinq mélades de ce type, nous avons obtenu deux excellents résultats, une bonne amélioration, deux améliorations légères.

— O B S E R V A T I O N N° 1 —

Madame O... Germaine - 65 ans.

Est hospitalisée en Mars 1959 pour un état mélancolique avec tentative de suicide. Elle a un long passé d'internements antérieurs dans divers hôpitaux de province, pour des accès analogues.

Suffisamment améliorée pour sortir un mois en Décembre 1959, elle rechute et est traitée par l'association Imipramine-Tévomépromazine qui amène une inversion de l'humeur de type hypomaniaque en Janvier-Février 1960.

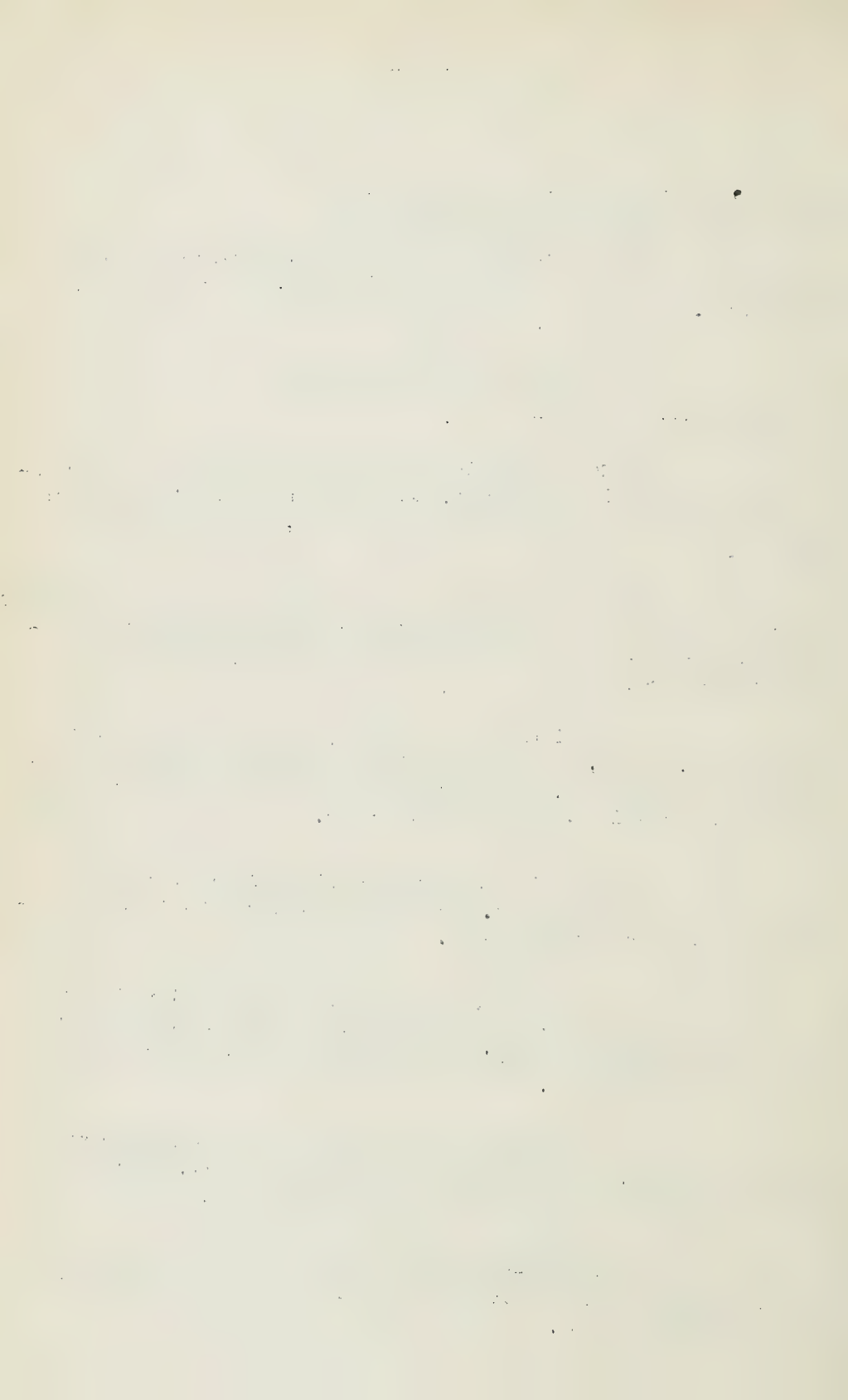
Stabilisée vers Mai 1960, elle rechute à nouveau en Novembre; Inerte, elle reste couchée toute la journée, sans parler, "attendant la mort". Elle n'exprime que de rares idées de deuil, refuse de voir sa famille, de lire son courrier.

Le traitement est entrepris le 18 Décembre, passent en 6 jours de 50 à 150 mg. par jour ; le 30 Décembre, la dose quotidienne est augmentée à 200 mg.

Vers le 3 Janvier, on observe une amélioration nette de son comportement : elle se lève, son mutisme cesse, elle reprend une petite occupation à l'atelier d'ergothérapie, mais refuse toujours de lire son courrier.

Cette amélioration se poursuit de façon progressive : le 18 Janvier, elle a repris son travail normalement, a demandé à lire son courrier en retard et se met à y répondre.

A la mi-Février, son humeur est tout à fait normale, elle travaille avec initiative, fait preuve de spontanéité, critique son état antérieur.



Le dose de Niemido est ramenée de 200 à 150 mg. par jour. Mme O... ne s'est plaint, par ailleurs, que d'un peu d'insomnie qui a rapidement disparu avec l'aide de barbituriques.

Au début de Mars, sa sortie est envisagée. Le malade en discute avec bon sens. Elle fait une nette différence entre son état actuel et les périodes post-dépressives antérieures, ayant une teinte hypomaniaque ; "ce n'est plus porcil", dit-elle. Objectivement, sa mimique est d'ailleurs moins mobile, son langage mesuré, son adhésion à la réalité plus proche.

REMARQUE :

Il est à noter que l'effet du Niemido ne s'est fait sentir qu'au bout de 2 semaines et a été progressif. On observe en outre que l'amélioration a débuté par une reprise de l'activité, avec en second lieu seulement un changement favorable de la thymie.

Enfin, le Niemido ne paraît pas avoir eu d'effet euphorisant et le malade n'est pas devenue hypomaniaque comme elle en avait l'habitude.

— O B S E R V A T I O N N° 2 —

Madame TH... Joséphine - 41 ans.

Entre le 28 Novembre 1960 pour un syndrome dépressif évoluent depuis 6 semaines avec insomnie, morosité, sentiment d'amoindrissement intellectuel, inertie, rumination à thème d'échec.

Elle avait eu 3 accès maniaques dans les années précédentes. Le Niemido lui est administré à partir du 12 Décembre à raison de 150 mg. par jour.

Une amélioration n'est sensible que dans le 2ème semaine de Janvier ; le malade sort de son inertie, commence à vouloir s'occuper un peu.

Au début de Février, elle a encore progressé, est plus souriante, fait des projets d'avenir de façon encore velléitaire ; vers le 14 Février, elle va très bien, se sent en bonne santé, critique ses idées dépressives antérieures, travaille avec initiative.

Au début de Mars, elle accepte son transfert dans une colonie familiale où elle espère pouvoir trouver du travail. Elle se plaint de ce que sa psychomotricité ne suive pas une progression parallèle à celle de son intérêt (elle est atteinte, par ailleurs, d'une insuffisance respiratoire chronique qui la gêne beaucoup).

REMARQUE :

Là encore, l'évolution favorable ne s'est manifestée qu'après un délai de 4 semaines, débutent par un regain d'activité, le désir de s'occuper ; l'amélioration thymique n'est survenue qu'ensuite.

Nous n'avons pu traiter que 3 autres malades de ce type. Les effets du Niamide y ont paru moins satisfaisants .

Chez l'une d'elles (Mme TU...) nous avons obtenu, sinon une guérison, du moins une bonne amélioration, la réinsertion sociale de la malade étant pratiquement impossible en raison de difficultés familiales insolubles.

Chez les deux dernières, mélancoliques très anciennes, âgées respectivement de 69 et 78 ans, la modestie des résultats semble devoir être imputée à l'existence surajoutée d'un affaiblissement intellectuel prononcé.

NIAMIDE ET DÉPRESSIONS D'INVOLUTION

En raison de son innocuité et de sa bonne tolérance clinique, mises au premier plan par tous les auteurs, le Niamide semblait particulièrement indiqué chez les sujets atteints de dépression d'involution souvent fragilisés par des lésions organiques, cardiovasculaires ou cérébrales.

Comme l'indiquent VAN REETH (44) et GUILLERM (23), les effets du Niamide nous ont semblé souvent heureux dans ce type de dépression.

Sur 7 malades, nous avons obtenu deux rémissions complètes, trois bonnes améliorations, une amélioration transitoire et un résultat nul.

— O B S E R V A T I O N N° 3 —

Madame QU... , 51 ans,

Entre le 23 Novembre 1960 pour un état dépressif en période d'involution. C'est sa première hospitalisation ; elle est ménopausée depuis un an.

A son entrée prédominent l'insomnie, l'anxiété avec pleurs et lamentations, auto-accusation, idées de suicide. Le tableau s'accompagne d'un certain degré de confusion avec onirisme.

Le Niémide lui est donné dès son arrivée, puis interrompu deux jours après, alors qu'elle n'en avait pas reçu plus de 150 mg. en tout, en raison de son agitation anxieuse avec menaces de suicide.

Un traitement à base de Résérpine et de Melleril amène progressivement la sédation de ces troubles, mais le malade reste triste, inhibée, ralentie, n'interrompant son mutisme que pour des crises de larmes.

Le 29 Décembre, on reprend le Niémide à 50, 100 puis 150 mg. par jour au bout d'une semaine.

Très progressivement, un mieux se fait sentir, portant tout d'abord sur l'activité dans le service ; le malade cherche à s'occuper, au ménage, à la cuisine. Elle se plaint d'une lassitude générale coïncident avec le début du traitement.

L'amélioration de l'humeur est plus lente ; le mutisme est long à s'atténuer, l'expression reste figée et douloureuse.

Au début de Février, la progression s'est poursuivie ; le malade est beaucoup mieux ; son faciès plus animé, son attitude plus détendue ; elle sourit de façon adaptée, a de l'initiative dans son travail et se sent transformée.

Elle sort le 23 Février, son comportement étant absolument normal, avec un traitement ambulatoire (100 mg. de Niémide, Eunoctel, Melleril).

COMMENTAIRES :

La guérison chez cette malade aurait peut-être été obtenue plus tôt si le traitement n'avait pas été interrompu avant qu'il puisse avoir le moindre effet. Son action progressive et lente exige une administration prolongée, les effets favorables n'apparaissent parfois qu'après 3, voire 4 semaines, en moyenne dix à quinze jours.

— O B S E R V A T I O N N° 4 —

Madame SA... - 62 ans.

Est entrée en 1958 pour un état dépressif avec manifestations hypocondriaques, localisées à la tête, idées d'incurebilité, insomnie.

Cet état s'est ensuite stabilisé sur un mode moins aigu mais persistant. On commence à lui donner du Niamide le 3 Décembre 1960.

Au bout de deux semaines, son comportement est plus sthénique, mais ses plaintes hypocondriaques, loin d'avoir cessé, sont exprimées avec une conviction accrue. On augmente alors le Niamide à 200 mg et on y adjoint 3 comprimés de Méprobamate et un suppositoire d'Eunocet.

Devant l'amélioration rapide, la dose de Niamide est ramenée à 175 mg., puis à 100 mg. le 29 Décembre.

Au début de Février 1961, la malade se sent vraiment mieux, parle de ses maux du passé, envisage sa sortie. On baisse alors le médicament à 50 mg. par jour et on supprime le Méprobamate.

On observe alors une rechute caractérisée de l'état dépressif avec idées de mort, inertie complète.

Cette rechute ne sera maîtrisée qu'en augmentant la dose de Niamide à 100 mg. par jour le 18 Février. L'amélioration est obtenue en quelques jours. La malade ne souffre plus, déclare qu'elle a repris du goût au travail, dort bien.

COMMENTAIRES :

Notons, à propos de ce cas, l'existence d'un seuil individuel de sensibilité au médicament, nécessitant pour chaque cas une posologie adaptée.

On observe, en outre, comme précédemment, la dissociation fréquente entre l'humeur et le comportement. Celui-ci devient assez rapidement plus sthénique ; les malades se montrent plus actifs, cherchent à s'occuper, se sentent un renouveau de force, une levée de l'inhibition psychomotrice, cependant que la tonalité de l'humeur ne suit qu'avec retard cette amélioration objective.

Le médicament ne semble pas déclencher d'inversion de l'humeur, ni même d'euphorie caractérisée. Il n'est pas rare au début de voir s'extérioriser une certaine agressivité.

NIAMIDE ET SCHIZOPHRÉNIE

Les remarques précédentes valent pour l'effet du Niamide chez les schizophrènes à qui nous l'avons administré.

Sur 13 malades traités, nous avons obtenu une rémission complète, trois bonnes améliorations, cinq améliorations très légères, trois résultats nuls, une aggravation.

O B S E R V A T I O N N° 5

Madame ME... Georgotte - 32 ans.

Entre le 22 Février 1960 pour un syndrome dépressif atypique traînant depuis plusieurs années.

Elle avait été internée du Décembre 1958 à Avril 1959 à la suite de crises de colère clastique au sanatorium de Villepinte où elle était hospitalisée depuis 38 semaines pour un infiltrat du sommet.

Depuis sa seconde entrée, cette malade reste calme, totalement apragmatique, restant couchée la plupart du temps. Son comportement s'est relativement amélioré mais elle reste indifférente; inexpressive, avec un aspect triste et renfermé. Le flou des idées, la froideur affective s'accompagnent d'un essai de rationalisation.

Plusieurs permissions ont été accordées mais ne permettent pas d'envisager une réadaptation sociale;

Le traitement au Niamide est entrepris le 14 décembre 1960 avec une dose de 150 mg. par jour, atteinte progressivement.

Une amélioration légère se fait sentir au bout d'une semaine, la malade s'intéresse plus à ce qui se passe autour d'elle.

Vers le début de Janvier, elle cherche à travailler avec initiative dans le pavillon. Par ailleurs, elle supporte très bien le médicament, dort bien, a bon appétit, ne se plaint d'aucune fatigue, déclare qu'elle "a retrouvé sa vitalité et sa force".

Quelque chose semble s'être éveillé en elle. Son attitude devient de mieux en mieux adaptée à l'intérieur du service.

Son effectivité reste pauvre mais elle n'est plus indifférente. Elle se plaint de s'ennuyer à l'hôpital, envisage sa sortie et les problèmes de sa réadaptation sociale avec mesure et objectivité.

La malade sort le 6 Mars 1961. Sa reprise de travail est fixée. L'ordonnance de sortie comprend 75 mg. de Largectil et 50 mg. de Niamide par jour.

— O B S E R V A T I O N N° 6 —

Mademoiselle PRO... Suzanno - 33 ans.

Est hospitalisée le 22 octobre 1960 pour un état schizophrénique simple évoluant depuis plusieurs années.

Elle avait été internée une première fois de Août 1957 à Août 1960. Elle réintègre l'Hôpital Sainte-Anne en Septembre pour une rechute d'intensité modérée. Un essai de traitement au Majeptil aggrave son état.

A son entrée dans le Service, on note l'indifférence profonde, la discordance, l'apragmatisme.

Le malade reste dans l'incurie complète, refuse de s'occuper, est négligée dans sa tenue.

Le traitement est entrepris le 2 Décembre avec 150 mg/ par jour, dose atteinte en une semaine.

Au bout d'une dizaine de jours, le malade est beaucoup plus vive, consent à s'occuper si on le lui demande. Elle est gênée par l'insomnie et par une lassitude diffuse, généralisée, qui vont persister quelques jours.

A l'occasion d'une crise d'anxiété survenue au moment des règles, on adjoint au traitement 3 comprimés de Méprobamate.

Le 10 Janvier, son comportement a beaucoup changé, Mademoiselle PRO... travaille à l'atelier d'ergothérapie avec initiative et goût. Elle est soignée, souriante. Cependant, elle continue à exprimer des idées discordantes d'incureabilité, de suicide.

On remplace alors le Méprobamate par de la Lévomépromazine (75 mg.) et l'on baisse le Nisamide à 100 mg.

En quelques jours, l'anxiété discordante disparaît. Le malade manifeste beaucoup plus de spontanéité, retrouve une certaine gaieté, prend beaucoup d'intérêt à ses occupations, ne voit plus l'avenir sans issue.

Elle est alors transférée dans un pavillon plus approprié à son comportement quasi-normal.

Dans les 2 cas, pris parmi les meilleurs résultats, l'action favorable du Nisamide consiste en une augmentation de l'activité des malades, de leurs possibilités d'autonomie, d'adaptation à l'environnement, avec réapparition d'une certaine spontanéité, voire d'initiative.

C'est ce que remarquent également, nous l'avons vu, HACQUARD et BALLAND (24). Mais il n'existe pas, semble-t-il, même dans les meilleurs cas, de modifications de la structure psychopathologique sous-jacente. Les mêmes troubles dissociatifs profonds, les mêmes difficultés de contact avec la réalité subsistent.

C'est ainsi, sans doute, qu'il faut interpréter la constatation, par divers expérimentateurs (FRACOSO MENDES - 17 - VAN HERCK - 43 -) de l'inefficacité du Niamide dans les schizophrénies.

Pourtant, même dans les cas les plus médiocres, nous avons pu observer une sorte de réveil psychomoteur. Au pire, les malades sortent de leur apathie, pour exprimer et vivre avec plus de vigueur leurs idées délirantes ; c'est ainsi que l'une de nos schizophrènes se plaignant depuis des années, avec une morne passivité, de la fin de son existence, continuait à nous exposer les mêmes doléances stéréotypées, mais, par contraste, sur un mode sthénique, avec une sorte d'initiative accrue.

Au mieux, les malades deviennent plus coopérants et paraissent s'intéresser soit au travail ménager à l'intérieur des pavillons, soit aux tâches diverses que leur propose l'ergothérapie, soit même à une activité sociale rémunérée.

Nous avons remarqué, également, l'action favorable du Niamide sur la psychomotricité de deux de nos malades soumises, par ailleurs, à une cure d'Halopéridol, en raison de leur comportement perturbateur. Ces deux malades présentaient un aspect pseudo-parkinsonien très prononcé : rigidité, hypertonicité, faciès figé, lenteur des gestes avec tremblement des extrémités.

Nous avons vu ainsi se confirmer, à propos du syndrome secondaire des neuroleptiques, l'action bénéfique du Niamide sur l'akinesie parkinsonnienne étudiée par SIGWALD et GAL (19). En effet, en deux semaines, la raideur, l'aspect figé ont pratiquement disparu. La mimique est devenue plus vive, avec réapparition du sourire ; l'effet de l'Halopéridol sur l'agitation psychomotrice se trouve conservée par ailleurs. L'ensemble des faits précédents et l'action stimulante du Niamide sur le dynamisme foncier peuvent suggérer un point d'attaque électif plus mésodiencephalique que cortical pour ce médicament.

NIAMIDE ET DÉPRESSION

AU COURS D'UNE AUTRE PSYCHOSE

Le Niamide nous a paru contre-indiqué dans les états dépressifs survenant secondairement au cours d'une autre psychose, même si l'ancienneté de celle-ci a déterminé une stabilisation ou une régression des symptômes. Il semble nécessaire d'analyser attentivement l'évolutivité d'une telle psychose avant de recourir à l'administration du médicament. De toute manière, la prudence s'impose.

Sur 4 malades de cette catégorie, nous avons obtenu certes un bon résultat, chez une femme atteinte de psychose hallucinatoire chronique ancienne, et dont l'activité hallucinatoire avait disparu. Mais, par ailleurs, nous avons observé deux aggravations nettes.

O B S E R V A T I O N N° 7. —

Madame DES... Germaine - 59 ans.

A été internée à l'âge de 30 ans, à la suite d'une psychose puerpérale ayant nécessité un placement d'office, état psychotique auquel s'adjoignait une légère débilité. Après un séjour de plusieurs années à la colonie familiale de Dun-sur-Auron, elle est ramenée à l'Hôpital de Meison-Blanche en 1957 pour des préoccupations hypocondriaques sureajoutées.

Avant le commencement du traitement, le 3 Décembre 1960, cette malade n'extériorisait aucune idée délirante, se plaignait seulement de malaises digestifs, d'allure hypocondriaque. Malgré une humeur assez déprimée, elle présentait une nette tendance à l'installation hospitalière.

Au bout de 3 ou 4 jours de traitement, alors qu'elle n'avait pas reçu plus de 150 mg. en tout, elle accuse des bourdonnements d'oreilles et de l'insomnie. On adjoint au traitement 3 comprimés de Méprobamate qui amènent la correction de ces troubles.

Le 18 Décembre, la dose journalière est passée de 150 mg. à 200. La malade devient très sthénique, "se sent bien", prend des initiatives. Elle se plaint néanmoins de palpitations, de sécheresse de la bouche.

Le 20 Décembre, on ramène la dose quotidienne de 200 à 150 mg. Mais le 29, la malade donne des signes manifestes d'intolérance au traitement ; elle devient anxieuse, méfiante et le 30, le traitement doit être arrêté devant l'apparition d'une crise confuso-onirique avec agitation, onirisme effrayant, réactivation des idées délirantes qui ont motivé son internement à 30 ans, culpabilité, refus de s'alimenter,

La suppression du Niemide, les barbituriques et la Lévomépromazine ont abouti rapidement à la guérison de cet accès.

COMMENTAIRES :

Il est à noter que cette aggravation semble s'être annoncée par l'importance chez cette malade des petits signes secondaires tels que bourdonnements, palpitations, insomnie, sècheresse de la bouche, qui ont été beaucoup plus rares et isolés chez nos autres malades. Enfin, 200 mg. par jour constituaient pour elle un net surdosage alors que les doses supérieures chez d'autres malades n'ont paru entraîner aucun effet appréciable.

NIAMIDE ET DÉPRESSIONS NÉVROTIQUES

Nous n'avons pu étudier que deux malades, dont l'une a été un succès, l'autre un échec, à la suite de l'arrêt du traitement au bout de 6 jours, arrêt commandé par l'anxiété de la malade, d'ailleurs indépendant du traitement.

O B S E R V A T I O N N ° 8

Madame KA.... Alphonsine - 58 ans,

Il s'agit d'un état dépressif sur fond de névrose obsessionnelle ancienne.

La malade, entrée en juillet 1960, a la phobie des objets souillés, est toujours triste et préoccupée de sa santé, craignant l'avenir, pleurent pour des motifs mineurs.

Le traitement (150 mg. de Niemide atteints en une semaine) est entrepris le 1er Décembre. Dès le 6ème jour, la malade est plus tranquillisée, plus gaie ; mais elle rechute le 13 Décembre, on passe à 200 mg. par jour.

L'amélioration est lente, cependant le malade, vers le mi-Janvier, va bien, s'occupe activement, ne se plaint de rien.

On décide alors de réduire les doses de Niamide à 150 puis à 100 mg. le 24 Février, en même temps qu'on remplace le Méprobamate associé par de la Lévomépromazine.

Le malade se sent alors à nouveau moins bien, triste sans savoir pourquoi, et réclame la reprise du traitement tel qu'il était auparavant, ce qui est fait (150 mg. de Niamide, + 3 comprimés de Méprobamate).

En trois jours, l'amélioration est obtenue, le malade se sent bien, rit, a un comportement adapté, dort bien, sa sortie est envisagée mais retardée pour des conditions sociales et familiales défavorables.

COMMENTAIRES :

Remarquons encore la sensibilité élective de le malade pour une certaine dose de médicaments, au-dessous de laquelle il ne peut pas descendre.

NIAMIDE ET DÉMENCES SÉNILES

Chez 7 malades atteintes de démence sénile avec affaiblissement intellectuel prononcé, désorientation profonde, gâtisme, le Niamide ne nous a donné que de modestes résultats.

Chez deux malades, nous avons pu noter une incontestable élévation de la vigilance, de l'autonomie, avec regain d'activité productrice. C'est ainsi que l'une d'elles a réclamé de quoi faire des travaux de crochet et de tricotage, qu'elle avait abandonnés depuis des années.

Par contre, pour les 5 autres, des doses de 150 à 200 mg. par jour n'ont pas semblé apporter de modifications sensibles à l'état des malades. Pas de diminution en particulier du gâtisme, bien que HACQUARD et BALLAND signalent de bons résultats en ce sens.

NIAMIDE ET ETATS DE DÉBILITÉ MENTALE AVEC EPILEPSIE

Chez 5 de ces malades, en dehors de 2 améliorations très modérées, nous n'avons pas obtenu de résultat appréciable.

Il est toutefois intéressant de remarquer que le Niamide n'a paru avoir aucune incidence sur l'apparition de crises épileptiques durant toute la durée du traitement. Rappelons que l'action anti-convulsivante du Niamide a été mise en évidence chez l'animal par PISANTI et PINEYRO, son faible retentissement sur l'électro-encéphalogramme par GUILLERM et DAVOST.

EFFETS SECONDAIRES

D'une façon générale, comme à tous les expérimentateurs, le Niamide nous a paru remarquablement toléré par les malades même à des doses assez élevées (300 mg.).

En dehors des cas où il constitue une contre-indication le traitement n'a eu que des inconvénients mineurs, et, au surplus, inconstants.

Parmi les moins rares de ces manifestations secondaires, signalons l'insomnie, au début du traitement, insomnie survenant malgré une répartition des prises qui excluait la prise vespérale,

Une seule de nos malades, prenant 150 mg. par jour en 2 fois, s'est plainte de troubles du sommeil rebelles aux barbituriques habituels. Ces troubles disparurent d'ailleurs au bout d'une semaine sans que la posologie soit modifiée.

Huit autres malades ont eu quelques difficultés soit par retard à l'endormissement, soit par manque de profondeur du sommeil. Tous ces troubles ont été aisément corrigés par les barbituriques.

A diverses reprises, le début du traitement s'est accompagné d'un certain degré d'exacerbation, anxieuse signalée également

par GUILLERM et DAVOST (23). Les malades déclaraient ressentir une "tension intérieure", avec inquiétude, un besoin de mouvement avec déambulation, contrastant avec une lassitude diffuse, une asthénie gênant l'effort.

Ces manifestations d'anxiété ou d'agitation ont été rapidement réduites par l'adjonction au traitement de Méprobamate, d'Oblivon, ou mieux de Lévomépromazine.

Nous n'avons pas observé de troubles secondaires tels que tremblement, dysurie ou constipation, troubles de l'accommodation ; une seule fois, de la sécheresse de la bouche.

Une de nos malades s'est plainte de brûlures d'estomac qui semblent pouvoir être imputables au médicament. Une autre a présenté des palpitations avec sensations vertigineuses, sans modification tensionnelle correspondante.

Ces inconvénients se sont montrés très éphémères, disparaissent en quelques jours sans qu'il soit nécessaire de recourir à de nouvelles mesures thérapeutiques. Il est à remarquer que le médicament nous a paru très bien supporté par les malades qui en ont tiré le plus grand bénéfice psychiatrique.

NIAMIDE ET APPAREIL CARDIOVASCULAIRE

Pendant toute la durée du traitement, la tension artérielle était notée 2 fois par jour, debout et couchée. Chez deux de nos malades, modérément hypertendues, nous avons constaté une baisse durable des chiffres tensionnels, portant sur le maxime comme sur le minime, les ramenant d'une moyenne de 19/10 à 15/8 environ.

Cette baisse globale ne paraissait pas influencée par l'orthostatisme et, par ailleurs, n'effectuait pas autrement les deux malades considérées, qui se situent, du point de vue psychiatrique, l'une dans les bonnes améliorations, l'autre dans les résultats nuls ou douteux.

Une seule de nos malades fit une hypotension orthostatique avec malaises et tendances lipothymiques. Il s'agissait d'une psychose hallucinatoire chronique, donc d'une des contre-indications relatives dont nous avons parlé précédemment, chez qui le traitement

dut être interrompu quelques jours plus tard en raison de l'aggravation de son état.

Pour les quarante malades restantes, la courbe tensionnelle étalée sur plusieurs semaines, n'a pas semblé affectée par la mise en route du traitement, ou refléter les variations éventuelles de la posologie.

NIAMIDE ET CONSTANTES BIOLOGIQUES

Chez 13 de nos malades, nous avons étudié systématiquement l'hémogramme, l'urée sanguine, la glycémie, le taux des protéides sanguins, le dosage du cholestérol total et estérifié, de la bilirubine, la présence éventuelle d'albumine dans les urines, enfin les tests de floculation explorent le fonctionnement hépatique (Mac Legen, Kunkel, Gros et La Huerqa).

Ces divers examens furent demandés avant de commencer l'administration du Niamide, puis 2 semaines et 2 mois après l'instauration du traitement.

Nous n'avons pas observé de modifications significatives des constantes sanguines, jamais d'albuminurie. Tous les chiffres obtenus se situaient dans les limites physiologiques. Cette absence complète de perturbations biologiques, même après 2 mois d'administration correspondent approximativement à 9 grammes de Niamide, ne nous a pas surpris, étant donnée son innocuité vérifiée expérimentalement, et cliniquement, en particulier par COIRAULT et GUILLERM.

POSOLOGIE
ET
ASSOCIATIONS MEDICAMENTEUSES

Nous fondent sur la posologie moyenne préconisée par la plupart des expérimentateurs, nous nous étions fixés une dose de départ standard de 150 mg. par jour, atteinte par paliers : 50 mg. pendant 2 jours, puis 100, enfin 150 à partir du 5ème jour, cette dose étant répartie en deux fois, le matin au lever et au début de l'après-midi.

La plupart de nos bons résultats ont été obtenus avec cette dose quotidienne de 150 mg. une fois avec 200 mg. Chez d'autres malades où l'action du médicament paraissait douteuse, nous avons été amenés à monter jusqu'à 300 mg. par jour, sans que cet accroissement paraisse plus efficace.

Dans l'ensemble, et en tenant compte du caractère limité de notre expérience, une posologie moyenne de 150 à 200 mg. par jour nous paraît donc suffisante. Toutefois, dès qu'une amélioration stable a été obtenue, la posologie d'entretien peut être abaissée, mais d'une façon variable avec chaque cas. C'est ainsi que certaines de nos malades perdaient le bénéfice du traitement si la dose tombait au-dessous de 100, voire de 150 mg. par jour ; une autre, au contraire, supportait mal le maintien à 150 mg.

La susceptibilité individuelle joue donc un certain rôle dans la détermination de cette dose d'entretien.

La répartition des prises dans les deux premiers tiers de la journée nous a semblé utile pour prévenir les troubles du sommeil. Mais ceux-ci sont très bien corrigés par les barbituriques à faible dose (dix à vingt cts.).

Les troubles secondaires, peu fréquents, du type anxiété, tension interne, besoin de mouvement, ont été favorablement influencés par l'association au Niéride de Méprobamate, de carbonate de méthylpentynol et surtout de Lévomépromazine.

C'est ce dernier couple qui nous a permis d'obtenir le plus fréquemment d'heureux résultats, la dose de Lévomépromazine variant entre 50 et 150 mg. pour obtenir l'effet optimum.

NIAMIDE ET ELECTROGENESE GENERALE

A la suite de plusieurs expérimentateurs (GUILLERM et DAVOST - 23 - JUS - 26 - ALANEN - 1 -), il nous a paru intéressant d'étudier les effets du Niamide sur l'électro-encéphalogramme, en raison de son action anti-convulsivante chez l'animal ; cette propriété, en effet, constitue une particularité qui le distingue parmi les divers médicaments antidépresseurs actuellement utilisés, notamment l'imipramine. Aucun auteur ne signale d'accidents convulsifs avec le Niamide, bien que des doses très élevées, de l'ordre de 500 mg. par jour, aient pu être employées.

Nous avons donc, pour 14 de nos malades, prises au hasard, demandé 3 électro-encéphalogrammes, l'un avant la mise en route du traitement, le second après 2 ou 3 semaines, le troisième après 8 semaines en moyenne.

Dans l'ensemble, le retentissement électro-encéphalographique du Niamide est resté discret, quel que soit le type de modifications enregistrées, et de plus sans rapport apparent avec les effets cliniques éventuellement notés par ailleurs. Les résultats peuvent se répartir ainsi :

- dans 5 cas : une amélioration relative des tracés a pu être observée ;
- dans 2 cas : des anomalies assez nettes sont apparues ;
- pour les 7 autres cas, les 3 tracés sont restés sensiblement équivalents.

Dans les 5 premiers cas : l'amélioration se situait sur le 3ème tracé, pris en moyenne après 8 semaines de traitement. Il s'agissait dans 4 cas de la réfection ou de la disparition d'ondes lentes existant sur le premier tracé (rythme thêta à 6-7 c/s ou bouffées d'ondes lentes à 4-5 c/s.)

Dans un cas, de l'apparition d'un rythme régulier dans la bande alpha avec ébauche d'organisation alors que le rythme de base était superévent dans la bande thêta à 7 c/s environ.

Trois fois dans ce groupe, le tracé intermédiaire, pris en moyenne après 3 semaines, montrait un aspect "irritatif" par augmentation du voltage avec aspect pointu, plus grande sensibilité à la stimulation lumineuse intermittente, augmentation des éléments lents. Cet aspect ne se retrouvait pas sur le 3ème tracé.

- Pour deux malades, l'électro-encéphalogramme a montré l'apparition d'anomalies d'ailleurs modérées. Pour l'une, le second tracé a montré peu de modifications sinon une plus grande stabilité à la stimulation lumineuse intermittente. Par contre, le 3ème montrait un rythme thêta de 5 à 6 c/s sur les deux hémisphères, nettement plus abondant que sur le 2ème tracé.

Il s'agissait de Madame O... Germaine, mélancolique périodique, guérie de son accès par le Niémide.

Pour l'autre, Madame CO... Augustine, le 2ème tracé montrait une augmentation du rythme thêta, l'hyperpnée faisant apparaître des bouffées lentes de 2 à 3 c/s sur les 2 hémisphères, la stimulation lumineuse intermittente augmentant l'abondance du rythme thêta. Le 3ème tracé était voisin mais moins sensible à la stimulation lumineuse intermittente.

- Enfin, chez les sept autres malades, les 3 électro-encéphalogrammes étaient sensiblement superposables. Chez deux d'entre elles, des modifications légères ont pu être notées : augmentation du voltage, sensibilité accrue à la stimulation lumineuse intermittente, eu demeurent transitoires.

Signalons, d'autre part, que ces 14 malades se répartissent de la manière suivante pour les résultats thérapeutiques :

- . 2 rémissions complètes,
- . 6 bonnes améliorations,
- . 2 améliorations légères,
- . 3 résultats nuls,
- . 1 aggravation.

Nous n'avons relevé aucune correspondance entre le mode de réponse clinique et l'aspect électro-encéphalographique. La modification "irritative" de ce dernier n'est apparue que sept fois sur les deux tracés de notre expérimentation.

Le caractère très modéré de ces manifestations électro-encéphalographiques a déjà été constaté par la plupart des expérimentateurs.

CONCLUSIONS

Nous nous proposons, dans cette étude, de situer le place d'un nouveau médicament, le "NIAMIDE", dans le groupe, en plein essor, des médicaments antidépresseurs.

Ce produit apparaît comme un des plus récents et des plus intéressants dans l'éventail déjà riche des dérivés hydraziniques dont les potentialités antidépressives avaient été remarquées avec l'utilisation de l'isoniazide en 1952.

Dès le stade de l'expérimentation animale, en effet, l'attention a été attirée par sa remarquable absence de toxicité, notamment sur le foie et sur la dynamique cardio-vasculaire, innocuité qui lui confère un important avantage sur l'iproniazide, son prédécesseur. A ces propriétés s'ajoute une action anti-convulsivante non négligeable antagoniste des effets du cardiazol et de l'électrochoc chez l'animal.

Ces avantages se confirment en clinique et nous ne pouvons que souscrire à l'opinion de tous les auteurs constatant l'excellente tolérance de ce médicament, la discrétion ou l'absence de ses inconvénients secondaires, qui le rendent particulièrement maniable et d'utilisation aisée, notamment chez les malades âgés ou fragilisés pour une raison quelconque.

Sur le plan thérapeutique, l'efficacité du NIAMIDE nous a paru particulièrement nette dans les mélancolies périodiques de la psychose maniaco-dépressive et dans les états dépressifs d'involution, résultat qui vient corroborer les constatations de nombreux expérimentateurs.

Son action nous semble se caractériser en premier lieu comme une stimulation de l'élan vital fondamental, jouant dans le sens de l'affirmation de soi, de la reprise de contacts sociaux adeptés, d'un besoin accru d'activité productive.

Il est évident que cet accroissement du potentiel dynamique ne peut se déployer qu'à travers la personnalité du malade. Par suite, les résultats à en attendre sont d'autant meilleurs qu'il n'existe pas de détérioration due à des lésions cérébrales diffuses ou à une longue évolution psychotique antérieure.

C'est ainsi que peuvent s'expliquer les résultats modestes que nous avons obtenus dans les démences séniles et chez de très anciennes schizophrènes.

Le NIAMIDE paraît, d'autre part, devoir être employé avec prudence dans les états dépressifs survenant au cours d'une psychose délirante ou hallucinatoire. Son action stimulante risque, en effet, de déclencher une réactivation des idées délirantes, de la production hallucinatoire, avec anxiété, agressivité et agitation.

L'action favorable du NIAMIDE sur le thymie ne survient que secondairement à la stimulation de l'élément vital. Pendant quelques jours, il existe une dissociation entre le comportement meilleur du malade, l'augmentation de son efficacité et la persistance d'une certaine dysphorie. Puis, les éléments du syndrome mélancolique, s'ils existaient, disparaissent, l'humeur redevient normale. Nous n'avons pas observé de véritable inversion dans un sens hypomaniaque, ni à proprement parler d'euphorie, avec ce que cette dernière peut avoir d'excessif.

L'efficacité du NIAMIDE est progressive, la réponse ne se manifeste qu'après une latence d'une durée variant entre une et quatre semaines, on moyenne une douzaine de jours, de sorte qu'il ne faut pas interrompre prématurément la cure si les résultats se font un peu attendre.

Ce n'est donc pas un médicament d'urgence. Mais ce caractère progressif, joint à son innocuité et à son mode d'action, en font une thérapeutique de grand intérêt dans les états dépressifs névrotiques et d'intensité modérée, où il peut se prêter, en particulier, à une cure ambulatoire.

Ceci d'autant mieux qu'il ne paraît avoir aucun retentissement nuisible sur l'électrogénèse cérébrale, si même il n'a pas de propriétés anti-convulsivantes, ce qui renforce la sécurité de son maniement.

Le NIAMIDE peut donner aussi de bons résultats dans l'ethymhormie, la passivité des schizophrènes, où il détermine une modification du terrain parfois suffisante à elle seule pour justifier une réinsertion sociale, et tout au moins améliore l'adaptation du malade dans le cadre de l'hôpital psychiatrique. Il ne modifie pas la structure psychopathologique mais constitue une préparation utile à des thérapeutiques éventuellement plus spécifiques.

La posologie doit être ajustée en fonction des réactions du malade. La sensibilité individuelle semble, en effet, assez variable. Toutefois, une dose d'attaque journalière de 150 mg. , atteinte en quelques jours, paraît convenir à la plupart. La dose peut être diminuée ensuite progressivement, dès que l'amélioration paraît bien établie, jusqu'à une dose d'entretien qui ne peut être fixée que par tâtonnement et qui doit être maintenue.

Les inconvénients secondaires, peu fréquents, à type d'insomnie ou d'anxiété au début du traitement, sont facilement corrigés par la réduction des doses, réparties de préférence dans les deux premiers tiers de la journée, et par l'association soit à la Lévomépromazine, qui donne d'excellents résultats, soit aux Méprobemates. L'adjonction de faibles doses de barbituriques suffit à régulariser le sommeil.

Le NIAMIDE, par son innocuité biologique, son excellente tolérance clinique, son absence de propriétés convulsivantes, jointes à une activité thérapeutique certaine, est donc marqué, dans l'éventail des médicaments antidépresseurs, par une originalité suffisante pour susciter l'intérêt.

BIBLIOGRAPHIE

1.- ALANEN et TOIVAOKKA

Nielamide in cases of depression and allied states.
Journ. de Sociedade das ciencias medicas de Lisboa
CXXIII, Nov. 1959. 173.

2.- ANDERSON

Pharmacotherapeutic management of depressive states
with Nielamide, a new oxidase inhibitor.
Journ. Cienc. Med. Lisboa CXXIII Nov. 1959, 239.

3.- AYD F. Jr. LIPSETT S.

Treatment of depressive states in ambulatory patients.
Dis. Nerv. Syst. 20 sect. 2, 34 Aug. 1959.

4.- BARUK & LAUNAY

Effets excitants et convulsivants de l'Imipremine chez
le singe.
Ann. Méd. Psychol. 1959, 117, II, I, 129-131.

5.- BERESFORD DAVIES

A pilot study of Nielamide at Cambridge.
Dis. Nerv. Syst. 20 (8) Aug. 59.

6.- BERTAGNAT

La chimiothérapie des états dépressifs
Revue du Praticien, IX, 21, 2313-2322.

7.- BOITTELLE G., BOITTELLE LENTUL C., DELTEIL et DUBOIS.

Preliers résultats du traitement des états dépressifs
par l' Eproniazide.
Ann. Méd. Psychol. 1959, 117, I, 132-138.

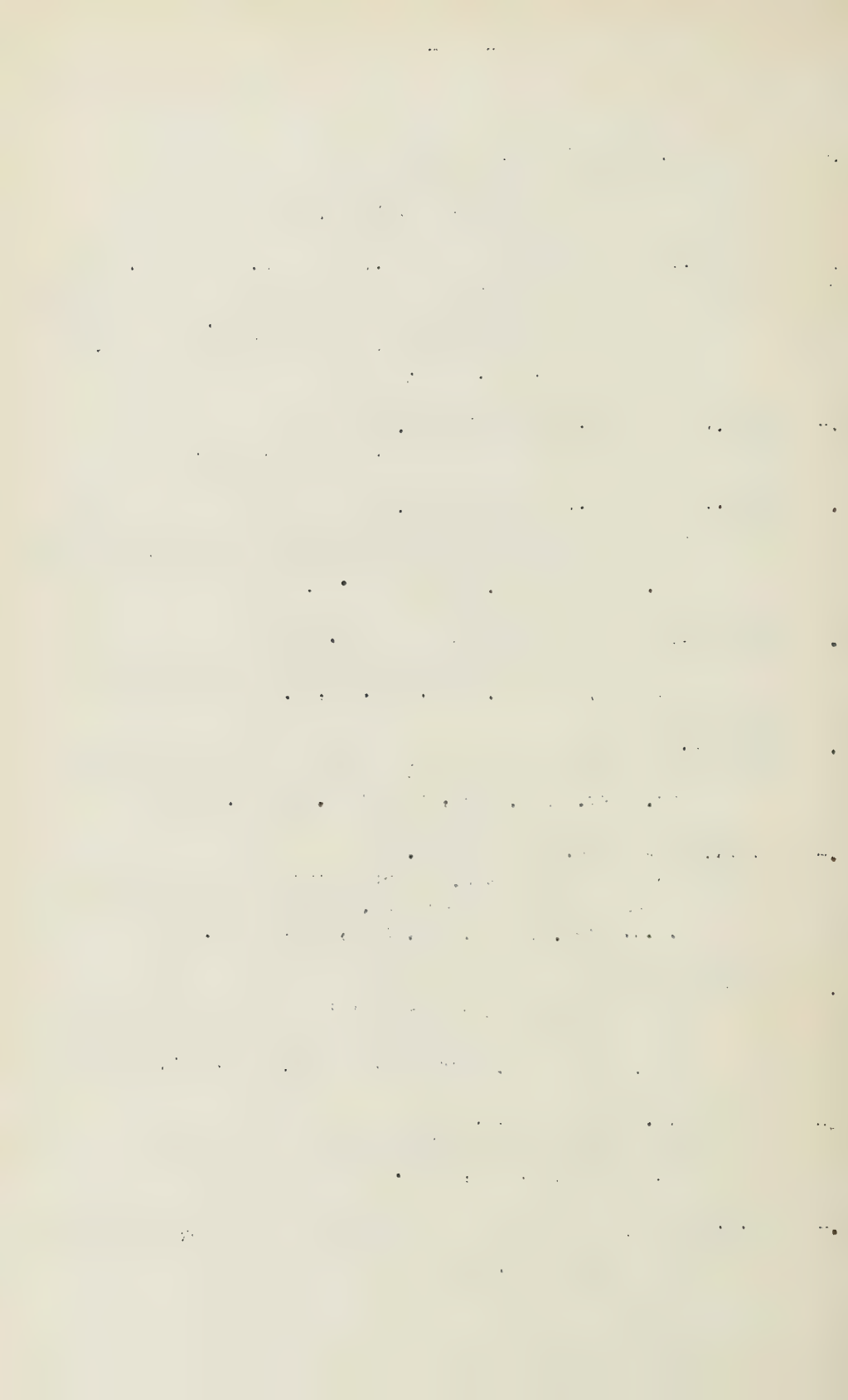
8.- BORENSTEIN P. & DABBAH M.

Action du Tofrenil (G/22355) sur l'E.E.G.
Ann. Méd. Psychol. 1959, 117 I, 5, 923-930.

9.- BUISSON J.F.

Action psychiétrique de l'I.N.M.
Thèse Paris 1953.

- 10.- CAMMARELLA C. & PUZZUOLI M.
Nisemide et anorexie infantile
Minerva Medica , 1959-1960, 19-20.
- 11.- COIRAULT R., DESCLOS de la FONCHAIS S., JARRET R. & RAMEL P.
Un nouveau stimulant et thymoleptique dans le traitement
des états dépressifs et mélancoliques.
Journées franco-allemandes de psychiatrie de Vinetier,
Lyon 19, Nov. 1959.
- 12.- DELAY J., DENIKER P., LEMPERIERE Th.
Symposium sur la dépression, Cambridge, 1959.
- 13.- DELAY J., DENIKER P., LEMPERIERE Th.
Le traitement des états dépressifs et mélancoliques
en fonction des nouveaux médicaments anti-dépresseurs
Ann. Méd. Psychol. 1959, II, n° 2.
- 14.- DESHAIES G., LANTERI-LAURA G. & GARCEON A.
Le Lévomépromazine en thérapeutique psychiatrique
Ann. Méd. Psychol. 1958, 116, 11, 5.
- 15.- FELDMANN P.
Treatment of energic schizophrenia with Nisemide
Dis. Nerv. Syst. 1959, 20 (Suppl.) 41-46.
- 16.- FELIX A., SCHWARTZ E. and RIGGIN H.
Iproniazid hepatitis. Report of five cases and review
of pertinent literature.
A.M.A. Arch. Intern. Med. 1950, 104, 72-82.
- 17.- FRAGOSO MENDES, LOPES DO ROSARIO
Psychopathologic study of certain depressions treated
with Nisemide
Jorn. Cienc. Med. Lisboa CXXIII Nov. 1959, 177.
- 18.- FULLERTON A.G., BOARDMAN R.H.
Side effects of Tofrenil
Lancet 1959, I, 708, 1209.
- 19.- GIL J.C.
Contribution au traitement de l'akinésie parkinsonnienne
Thèse Paris 1960.



20.- GARDENAS TORRE R.

Nialeamide in the treatment of mental depressions
Preliminary report.
Med. Rev. Mex. 40, 150-2, Avr. 1960.

21.- GINESTET D.

Action des médicaments antidépresseurs
Thèse Paris 1960.

22.- GOTTFRIES C.G.

Clinical experience with Nialeamide in psychiatry
Jorn. Cienc. Med. Lisboa CXXIII Nov. 1959, 258.

23.- GUILLERM H., DAVOST P.H., BRANDMONTAGNE O & PRUDHOMME B.

Efficacité du Nialeamide dans les états dépressifs
Ann. Méd. Psychol. 1, 5 Mai 1960.

24.- HACQUARD M., BALLAND P., BARROIS C. et THOUVENOT P.

Une nouvelle chimiothérapie psychiatrique le P 1133 ou
Nialeamide.
LVIII Congrès de Psychiatrie et de Neurologie de Langue
Française, Lille, Juillet 1960.

25.- JUSUA J.A. & BERARD E.

L'iproniazide en thérapeutique psychiatrique.
Presse Méd. 1959, 167, 37, 1458-1459.

26.- JUS

Clinical and Laboratory investigation of the action
of Nialeamide in certain mental disorders.
Dis. Nerv. Syst. 20 (8) Aug. 1959.

27.- KATZ R., KLINGER J., SILVA L., RODRIGUEZ J., DUCCI H.

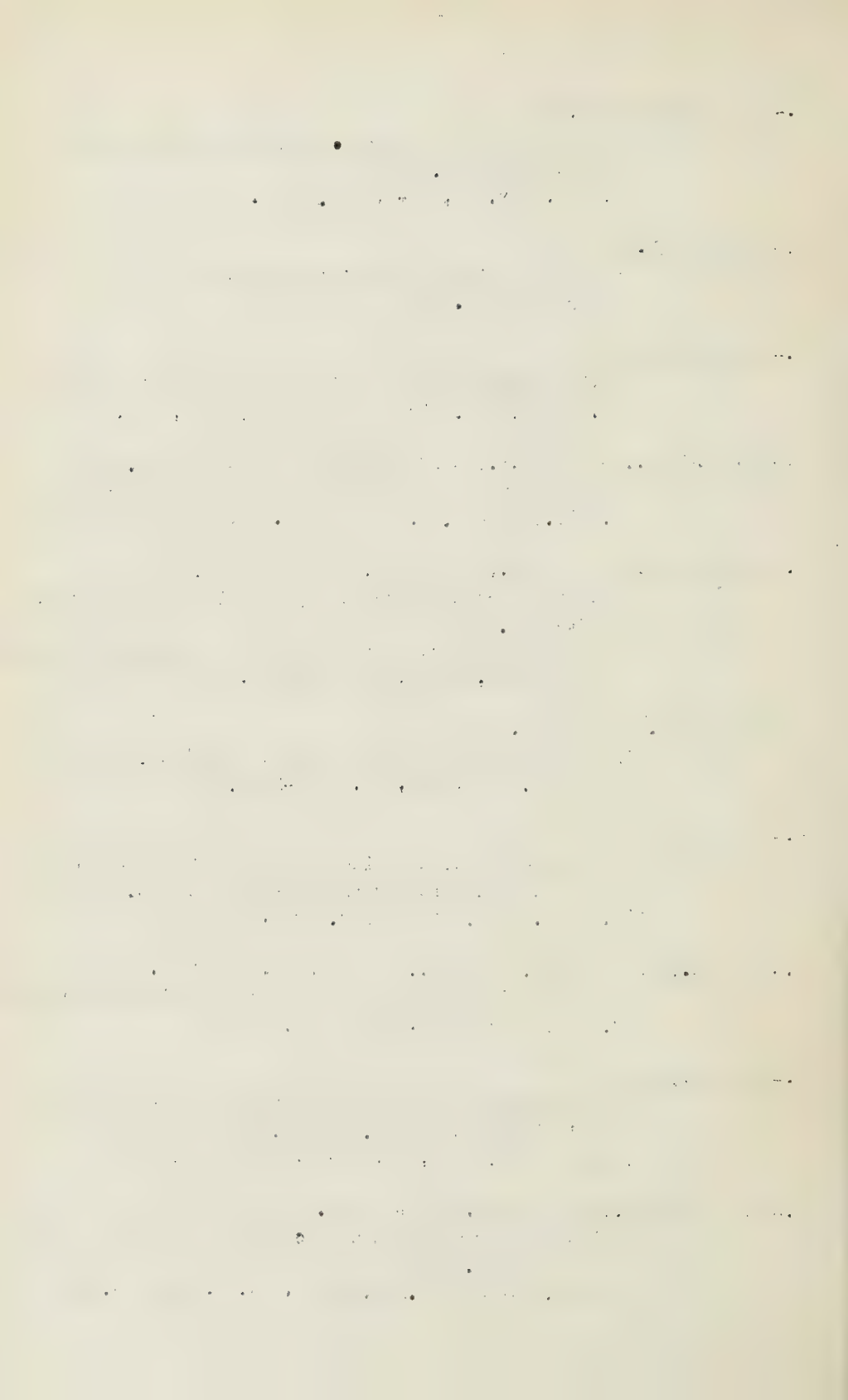
Serial hepatic study of patients treated with Iproniazid
Rev. Med. Chile 1959, 87 (Suppl.)

28.- KUHN R.,

Du traitement des états dépressifs par un dérivé de
l'iminodibenzyle (G. 22355).
J. Suisse Méd. 1957, 89, 35-36, 1135-1140.

29.- LETAILLIEUR M., LEBORGNE Y. et LEBRUN C.

Essai de la Lévomépromazine (7044 RP) dans les états
dépressifs.
Sem. Hop. Paris (Som.Méd.) 1958, 34, 23, 758-759.



- 30.- MOURATOFF G., GROSSMAN A., BATTERMAN R.
Effectiveness and tolerance of Nislemide for geriatric patients
Dis. Nerv. Syst. 1959 (20) Suppl. 8, Aug. 1959.
- 31.- NISTRI M., SCAMBATI M.
Clinical evaluation of Nislemide in psychiatry
Jorn. Cienc. Med. Lisboa, CXXIII, Nov. 1959, 157.
- 32.- PICHOT P.
La nosologie des états dépressifs. Bases étiologiques
Acta psychometrica n° 2, Geigy, Oct. 1960.
- 33.- PISANTY J., PINEYRO A., MOREIRA R. and TODD L.E.
Pharmacological studies on Nislemide in :
1.- Experimental myocardial infarction
2.- Ischemia of striated muscle
3.- convulsions induced by Metrezol.
- 34.- PLEASURE H.
Psychiatric and neurological side-effects of Isionezid
on Ipronezil.
Arch. Neurol. Psych. 1958, 72, 313, 320.
- 35.- PROCTOR R.C.,
Clinical experiences with Nislemide in depressions
Dis Nerv. Syst. 20 (8) Suppl. 53, Aug. 1959.
- 36.- RETT A.
Nislemide in the treatment of cerebrally-defective children
Jorn. Cienc. Med. Lisboa CXXIII Nov; 1959, 265.
- 37.- ROBLE I.R.
Imroniezid chemotherapy in melancholia
Ann. J. Psych. 115-402, 1958.
- 38.- ROWE R.P.
A pharmacologic summary of Nislemide
Dis. Nerv. Syst. (20) Suppl. n° 8, Aug. 1959.
- 39.- SALZER H.M. and LURIE M.L.
Depressive states treated with isonicotinyl hydrazide
(isionezide).
Ohio states med. 5 1955, 51, 5, 437-441.

40.- SCHOTT B., & BOURRAT L.

Accidents et incidents urinaires liés à l'administration du Tofrenil.

Journée thérapeut. Psychiat. 23 Mai 1959, n° spécial
J. Méd. Lyon 61-63.

41.- SIGWALD J., BOUTTIER D., RAYMONDEAU C., Mlle MARQUEZ et GAL J.C.

Etude de l'action sur l'akinésie parkinsonnienne de
deux dérivés de l'iminodibenzyle.

Presse Méd. vol. 67, n° 46, Oct. 1959, 1697.

42.- VAISBERG M. et Al.

Nislemide for the treatment of energy and depression
Dis. Nerv. Syst. 20 (8) Suppl. Aug. 1959.

43.- VAN MERCK J.

Clinical experiences with Nislemide

Jorn. Cienc. Med. Lisboa CXXIII, Nov. 1959, 197.

44.- VAN REETH P.C.

Nislemide in severe endogenous depressions

Jorn. Cienc. Med. Lisboa CXXIII Nov. 1959, 210.

45.- VIDAL G., VIDAL B., REBEILLARD M.

Notes sur l'utilisation en thérapeutique psychiatrique
du Nislemide (P 1133).

Ann. Méd. Psychol. I n° 5, Mai 1960, 988-992.

46.- ZAPPOLI R.

Electroencephalographic data in patients with depressive
dysthymia treated with Tofrenil iminodibenzyl
derivative G 22355.

Riv. Sper. Freniatr 1959, 83, 794-813.
